

明 細 書

医薬組成物

技術分野

本発明は、3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミド

[3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-N-(5,5,10-trioxo-4,10-dihydrothieno-[3,2-c][1]benzothiepin-9-yl)propanamide] (以下、必要に応じて化合物 (I) と
もいう) またはその薬理学的に許容される塩と抗コリン剤とを含有する医薬組成物
に関する。

背景技術

過活動膀胱は、尿意切迫感、頻尿等の症状を呈している患者に認められる病的状態である。過活動膀胱の患者では、切迫性尿失禁を併発している場合と切迫性尿失禁を併発していない場合がある。ここで尿意切迫感とは急激かつ強力な尿意を指し、切迫性尿失禁は尿意切迫感に関連する不随意的尿漏れを指す。

過活動膀胱に起因する症状である尿意切迫感および切迫性尿失禁を有する患者では、多くの場合、膀胱内圧測定において排尿筋の不随意（無抑制）収縮が認められ、この状態は排尿筋過活動と呼ばれる。この排尿筋過活動が、尿意切迫感ひいては切迫性尿失禁の要因と考えられ、尿意切迫感は頻尿の要因ともなる。

排尿は、末梢および中枢神経系を含む複雑な反射経路の生理的制御を受けている [ユーロロジー (Urology)、50巻、サブルメント6A号、36-52頁 (1997年)]。膀胱を支配する副交感神経系である骨盤神経終末よりアセチルコリンが遊離され、これが排尿筋層に存在する受容体に結合し、膀胱が収縮して排尿が誘起される。神経伝達物質アセチルコリンの受容体はムスカリン受容体と呼ばれ、ムスカリン受容体はM₁、M₂、M₃受容体の3つに細分される。膀胱にはM₃あるいはM₂受容体が多いとされ、これらの受容体の非選択的遮断剤またはM₃遮断剤が、過活動膀胱の症状である頻尿および尿失禁の治療に用いられており、これらは、一般的に抗コリン剤と呼ばれている。

抗コリン剤は口渇、残尿増加、尿閉、下痢、便秘等の副作用を有しており、過活動膀胱患者にとっての満足度は必ずしも高くない。また、これらの副作用のため、過活動膀胱治療に充分量の抗コリン剤投与が行えない場合もある。

一方、膀胱知覚神経や膀胱排尿筋には種々のカリウム・チャネルが存在しており、これらは、神経興奮や排尿筋収縮を制御している [ザ・ジャーナル・オブ・フィジ

オロジー (The Journal of Physiology)、494巻、1号、1-16頁 (1996年)、カレント・ドラッグ・ターゲット (Current Drug Targets)、2巻、1号、1-20頁 (2001年)、アクタ・フィジオリジカ・スカンジナビカ (Acta Physiologica Scandinavica)、173巻3号、323-333頁 (2001年)]。過活動膀胱には知覚神経の興奮や排尿筋の興奮および収縮が関与しており、これらは尿意切迫感や排尿筋過活動にも関与している [ユーロロジー (Urology)、30巻、5号、サプルメント1、22-26頁 (2002年)]。

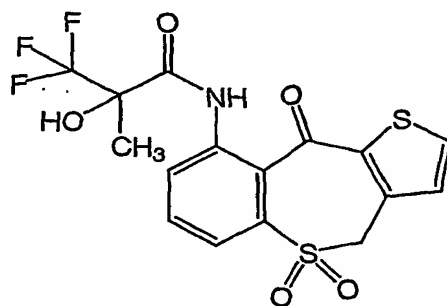
従来、化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩が尿失禁治療作用を有することが知られており (WO98/46587)、化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩はA型カリウム・チャネル開口作用を有し過活動膀胱の治療作用を有することが知られている (WO02/078523およびWO02/078710)。

発明の開示

本発明の目的は、化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩と抗コリン剤とを含有する医薬組成物等を提供することにある。

本発明は、以下の (1) ~ (21) に関する。

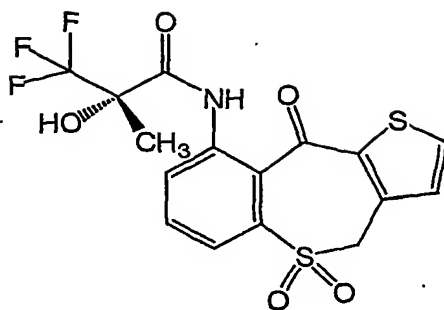
(1) (a) 式 (I)



(I)

で表される3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドまたはその薬理学的に許容される塩と (b) 抗コリン剤とを含有する医薬組成物、

(2) 3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドが式 (Ia)

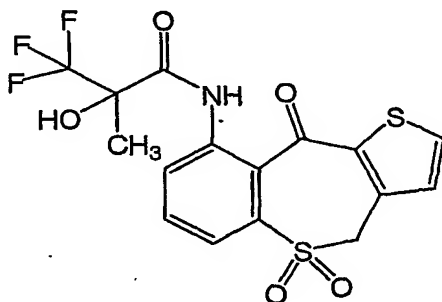


(Ia)

で表される (S)-(+)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドである第(1)項記載の医薬組成物、

(3) 抗コリン剤がオキシブチニン、プロピペリン、トルテロジン、ダリフェナシン、テミペリン、塩化トロスピウム、チオトロピウム、オキシトロピウム、イプラトロピウム、フルトロピウム、アトロピン、スコポラミン、ソリフェナシンおよび KRP-197ならびにこれらの薬理学的に許容される塩から選択されるいずれか1つ以上である第(1)項または第(2)項記載の医薬組成物、

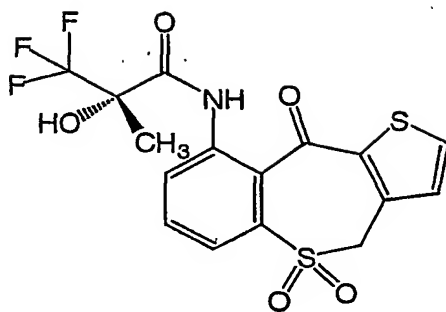
(4) (a) 式 (I)



(I)

で表される3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドまたはその薬理学的に許容される塩と (b) 抗コリン剤を有効成分とする、同時にまたは時間を置いて別々に投与するための過活動膀胱治療剤、

(5) 3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドが式 (Ia)

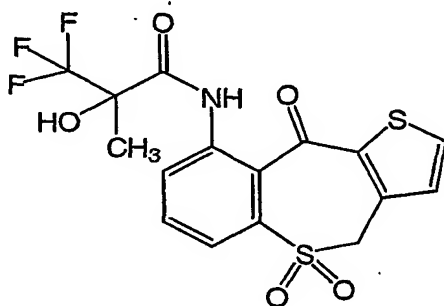


(Ia)

で表される (S)-(+)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドである第(4)項記載の過活動膀胱治療剤、

(6) 抗コリン剤がオキシブチニン、プロビペリン、トルテロジン、ダリフェナシン、テミペリン、塩化トロスピウム、チオトロピウム、オキシトロピウム、イプラトロピウム、フルトロピウム、アトロピン、スコボラミン、ソリフェナシンおよび KRP-197ならびにこれらの薬理的に許容される塩から選択されるいずれか1つ以上である第(4)項または第(5)項記載の過活動膀胱治療剤、

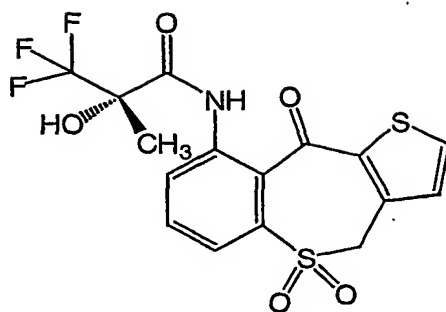
(7) (a) 式 (I)



(I)

で表される 3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドまたはその薬理的に許容される塩を含有する第1成分と (b) 抗コリン剤を含有する第2成分を有することを特徴とするキット、

(8) 3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドが式 (Ia)

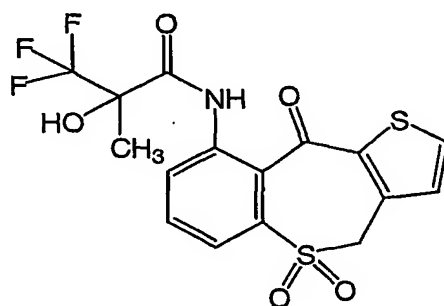


(Ia)

で表される(S)-(+)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドである第(7)項記載のキット、

(9) 抗コリン剤がオキシブチニン、プロピペリン、トルテロジン、ダリフェナシン、テミペリン、塩化トロスピウム、チオトロピウム、オキシトロピウム、イプラトロピウム、フルトロピウム、アトロピン、スコポラミン、ソリフェナシンおよびKRP-197ならびにこれらの薬理学的に許容される塩から選択されるいずれか1つ以上である第(7)項または第(8)項記載のキット、

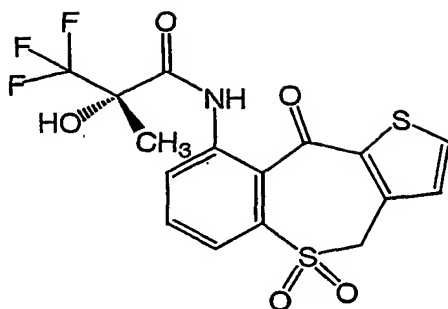
(10) (a) 式(I)



(I)

で表される3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドまたはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と(b) 抗コリン剤を含有する第2成分を有することを特徴とする過活動膀胱の治療用キット、

(11) 3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドが式(Ia)

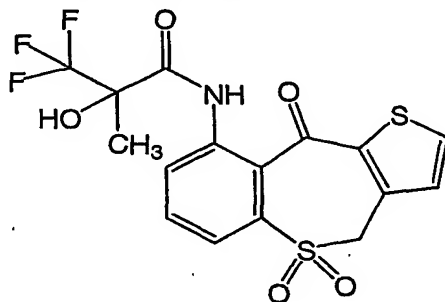


(Ia)

で表される(S)-(+)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドである第(10)項記載の過活動膀胱の治療用キット、

(12) 抗コリン剤がオキシブチニン、プロピペリン、トルテロジン、ダリフェナシン、デミベリン、塩化トロスピウム、チオトロピウム、オキシトロピウム、イプラトロピウム、フルトロピウム、アトロピン、スコポラミン、ソリフェナシンおよびKRP-197ならびにこれらの薬理学的に許容される塩から選択されるいずれか1つ以上である第(10)項または第(11)項記載の過活動膀胱の治療用キット、

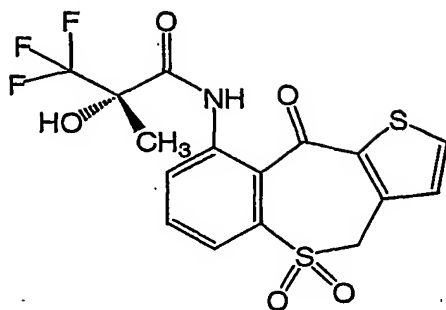
(13) 抗コリン剤と同時にまたは時間を置いて別々に併用するための式(I)



(I)

で表される3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドまたはその薬理学的に許容される塩、

(14) 3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドが式(Ia)

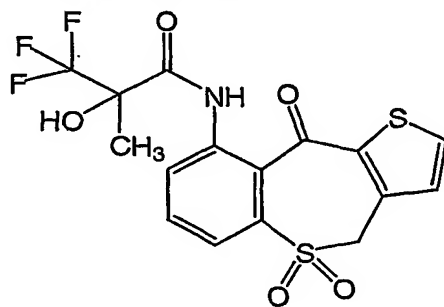


(Ia)

で表される(S)-(+)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドである第(13)項記載の3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドまたはその薬理学的に許容される塩、

(15) 抗コリン剤がオキシブチニン、プロピペリン、トルテロジン、ダリフェナシン、テミペリン、塩化トロスピウム、チオトロピウム、オキシトロピウム、イプラトロピウム、フルトロピウム、アトロピン、スコポラミン、ソリフェナシンおよびKRP-197ならびにこれらの薬理学的に許容される塩から選択されるいずれか1つ以上である第(13)項または第(14)項記載の3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドまたはその薬理学的に許容される塩、

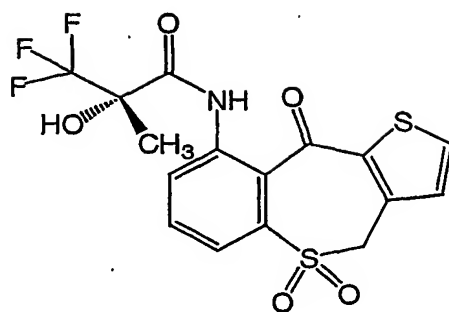
(16) 抗コリン剤と同時にまたは時間を置いて別々に併用するための式(I)



(I)

で表される3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物、

(17) 3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドが式(Ia)

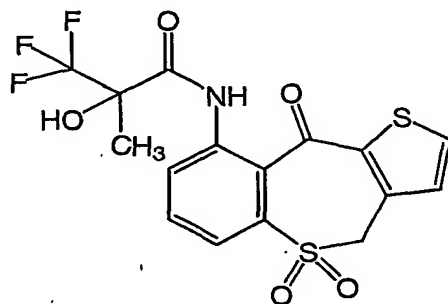


(Ia)

で表される(S)-(+)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドである第(16)項記載の医薬組成物、

(18) 抗コリン剤がオキシブチニン、プロピペリン、トルテロジン、ダリフェナシン、テミベリン、塩化トロスピウム、チオトロピウム、オキシトロピウム、イプラトロピウム、フルトロピウム、アトロピン、スコポラミン、ソリフェナシンおよびKRP-197ならびにこれらの薬理学的に許容される塩から選択されるいずれか1つ以上である第(16)項または第(17)項記載の医薬組成物。

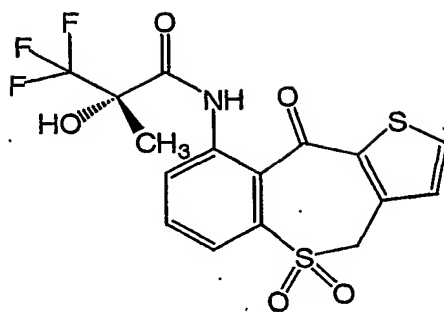
(19) (a) 式(I)



(I)

で表される3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドまたはその薬理学的に許容される塩および(b) 抗コリン剤を同時にまたは時間を置いて別々に投与することを特徴とする過活動膀胱の治療方法、

(20) 3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドが式(Ia)



(Ia)

で表される(S)-(+)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドである第(19)項記載の過活動膀胱の治療方法、

(21) 抗コリン剤がオキシブチニン、プロピペリン、トルテロジン、グリフェナシン、テミベリン、塩化トロスピウム、チオトロピウム、オキシトロピウム、イプラトロピウム、フルトロピウム、アトロピン、スコポラミン、ソリフェナシンおよびKRP-197ならびにこれらの薬理学的に許容される塩から選択されるいずれか1つ以上である第(19)項または第(20)項記載の過活動膀胱の治療方法。

化合物(I)の薬理学的に許容される塩は、例えば薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。

化合物(I)の薬理学的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、メシル酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、グリシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸等の付加塩があげられる。

次に、化合物(I)の製造方法について説明する。

化合物(I)は、W098/46587に記載の方法またはそれに準じて製造することができる。

化合物(I)には、立体異性体(例えば、互変異性体、鏡像異性体等)が存在し得るが、本発明の医薬組成物、過活動膀胱治療剤、キット、過活動膀胱の治療用キ

ットおよび過活動膀胱の治療方法には、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を使用することができる。本発明の化合物 (I) には、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物が包含される。

化合物 (I) の塩を取得したいとき、化合物 (I) が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物 (I) を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離、精製すればよい。

また、化合物 (I) およびその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明の医薬組成物、過活動膀胱治療剤、キット、過活動膀胱の治療用キットおよび過活動膀胱の治療方法に使用することができ、本発明の化合物 (I) およびその薬理学的に許容される塩に包含される。

抗コリン剤としては、ムスカリン受容体において競合的に拮抗し、コリン作動性神経活動を抑制するものであればいずれのものであってもよいが、例えばオキシブチニン、プロピペリン、トルテロジン、ダリフェナシン、テミベリン、塩化トロスピウム、チオトロピウム、オキシトロピウム、イプラトロピウム、フルトロピウム、アトロピン、スコポラミン、ソリフェナシン、KRP-197 [ONO-8025、バイオオーガニック・メディシナル・ケミストリー (Bioorg. Med. Chem.)、7巻、6号、1151-61頁 (1999年)、バイオオーガニック・メディシナル・ケミストリー・レター (Bioorg. Med. Chem. Lett.)、8巻、14号、1807-12頁 (1998年)] 等、これらの立体異性体 (例えば鏡像異性体等)、およびこれらの薬理学的に許容される塩、ならびにこれらの水和物等があげられ、これらは単独でまたは組み合わせて用いてもよい。これらの薬理学的に許容される塩としては、例えば、前記化合物 (I) の薬理学的に許容される塩として例示した塩等があげられる。

本発明の医薬組成物または過活動膀胱の治療剤で使用される化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩と抗コリン剤は、これらそれぞれの有効成分を含有するように製剤化したものであれば、単剤 (合剤) としてでも複数の製剤の組み合わせとしてでも使用または投与することができるが、中でも2つ以上の製剤の組み合わせが好ましい。複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する際には、同時にまたは時間を置いて別々に使用または投与することができる。

化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩と抗コリン剤との用量比 (重量/重量) は、使用する抗コリン剤との組み合わせ、抗コリン剤の効力等に応じて適宜調整すればよいが、具体的には例えば1/50 (化合物 (I) またはその薬理学的に許

容される塩/抗コリン剤) ~50000/1、好ましくは1/30~10000/1、より好ましくは1/20~5000/1、さらに好ましくは1/10~1000/1の間の比である。

複数の製剤の組み合わせとして投与する際には、例えば (a) 化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と、(b) 抗コリン剤を含有する第2成分とを、それぞれ上記のように別途製剤化し、キットとして作成しておき、このキットを用いてそれぞれの成分を同時にまたは時間を置いて、同一対象に対して同一経路または異なった経路で投与することもできる。

該キットとしては、例えば保存する際に外部の温度や光による内容物である成分の変性、容器からの化学成分の溶出等がみられない容器であれば材質、形状等は特に限定されない2つ以上の容器 (例えばバイアル、バッグ等) と内容物からなり、内容物である上記第1成分と第2成分が別々の経路 (例えばチューブ等) または同一の経路を介して投与可能な形態を有するものが用いられる。具体的には、錠剤、注射剤等のキットがあげられる。

また、本発明の過活動膀胱の治療方法は、上記で記載した医薬組成物または過活動膀胱治療剤で使用される化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩と抗コリン剤の使用または投与方法と同様にして実施できる。つまり、化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩と抗コリン剤を、それぞれの有効成分を含有するように製剤化し、例えば単剤としてまたは複数の製剤の組み合わせとして、好ましくは2つ以上の製剤を組み合わせで投与することにより実施できる。複数の製剤を組み合わせで投与する際には、これら製剤は、同時にまたは時間を置いて別々に投与することができ、上記で記載したようなキットを用いて投与することもできる。

次に、化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩および抗コリン剤を同時投与することによる過活動膀胱の治療効果について試験例により具体的に説明する。なお、下記の試験例では、化合物 (I) として、(S)-(+)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミド

[(S)-(+)-N-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-(5,5,10-trioxo-4,10-dihydro-thieno[3,2-c][1]benzothiepin-9-yl)propanamide] (以下、必要に応じて化合物 (Ia) という) を使用した。

試験例：排尿筋過活動抑制作用

実験は、チェン (Cheng) らの方法[ブレイン・リサーチ (Brain Res.)、678巻、40-48頁 (1995年)] に準じて行った。

実験には、雌性SD系ラット8-9週令（日本チャールス・リバー供給）を使用した。ラットは室温19～25℃、湿度30～70%、一日12時間照明（午前7時～午後7時）の飼育室にて、金属ケージに5-7匹ずつ収容し、市販の固形飼料と水を自由に摂取させて飼育した。

ラットに脊髄損傷手術を行った。ラットをジエチルエーテルで麻酔し、背側胸髄部分の皮膚を切開した。第7-8胸椎部分の椎弓を切除した。直視下に第7-8胸髄付近を5 mm程度切除し、止血のため切除部分の創腔に酸化セルロースを充填した。切開部分を手術用絹糸で縫合した。脊髄損傷手術の後、完全に自律排尿が認められるまで、1日2回（8-10時および17-19時の間）、手圧排尿を約3週間行った。また、抗生物質アンピシリン（ampicillin、シグマ社製；150 mg/kg）の筋肉内投与を1日1回、約1週間行った。

脊髄手術後4～5週間経過したラットに膀胱カテーテル手術を施した。ジエチルエーテル麻酔下に、腹部正中を切開して膀胱を露出した。組織を傷つけないよう、先端を鈍化させたポリエチレンチューブ（PE-50；ベクトン・ディッキンソン）に生理食塩液（大塚製薬工場）を満たし、膀胱頂部より挿入した。この膀胱カテーテルを手術用絹糸で固定、留置した。また、他端は皮下を通して背頸部より導出して栓を取り付け、皮膚に手術用糸で固定した。

膀胱カテーテル手術4～8日後にシストメトリー試験を行った。ラットをボールマニケージ（夏目製作所）に入れ、膀胱カテーテルに三方活栓を連結し、一方は圧トランスデューサー（日本光電）に連結し、他方は生理食塩液注入用にインフュージョンポンプ（KDサイエンティフィック）にセットした50 mL注射筒（テルモ）に連結した。圧トランスデューサーからの膀胱内圧信号を、接続したひずみ圧力アンプ（AP-621G；日本光電）にて増幅し、これを収納したポリグラフシステム（RMP-6008；日本光電）を介してサーマルアレイレコーダー（RTA-1200；日本光電）上に記録した。測定準備終了60～90分後、室温の生理食塩液を10 mL/時間の流速で膀胱内に30分間持続注入し、排尿収縮が発現するのを確認した。30分後に再び30分間の生理食塩液注入を行い、膀胱内圧を測定し薬物投与前値とした。化合物（Ia）は0.5w/v（重量／容量）%メチルセルロース水溶液で1 mg/mLとなるように懸濁させた。この懸濁液を0.5w/v%メチルセルロース水溶液でさらに希釈し、0.01mg/mLの投与用溶液【化合物（Ia）投与用溶液】を調製し、1 mL/kgの容量で経口投与した。抗コリン剤（トルテロジン）は0.5w/v%メチルセルロース水溶液で3 mg/mLとなるように溶解し（抗コリン剤投与用溶液）、1 mL/kgの容量で経口投与した。また、併用効果の

検討のために、化合物 (Ia) 投与用溶液と抗コリン剤投与用溶液をそれぞれ1 mL/kgの容量で同時に経口投与した。投与後1、3、5時間を溶媒または薬物投与後の測定時点とし、各時点の前後15分間（薬物投与後45～75分、165～195分、285～315分）に生理食塩液の膀胱内注入を行った。

排尿筋過活動の指標として排尿前収縮を測定した。各30分間の測定期間に観察される各排尿収縮間に発現する最大排尿前収縮の収縮高の平均を、各時点の排尿前収縮の大きさとした。また、排尿直前2分間の排尿前収縮の数を計測し、排尿前収縮頻度とした。なお、排尿前収縮値および排尿前収縮頻度については、チャート紙に記録された膀胱内圧波形からコンピューター(PC-9801NS/R; NEC社製)で制御したデジタイザー (KW4620; グラフテック社) で読み取り、DAT形式ファイルまたはWJ2形式ファイルとして保存した。データ・ファイルは、Excel 2000 (マイクロソフト社製)に取り込んだ。排尿前収縮の大きさおよび排尿前収縮頻度を、薬物投与前の値を100としたときの相対値に換算し、群毎に平均±標準誤差を求めた。

結果については、第1表に溶媒 (コントロール) または薬物 (化合物 (Ia)、抗コリン剤、化合物 (Ia) + 抗コリン剤) 投与後における排尿前収縮の大きさの値 (%) を、第2表に排尿前収縮頻度の値 (%) を示す。

第1表 脊髄損傷ラットの排尿前収縮の大きさに対する化合物 (Ia) とトルテロジンの併用効果

	コントロール	化合物 (Ia) 0.01 mg/kg, p.o.	トルテロジン 3 mg/kg, p.o.	化合物 (Ia) + トルテロジン
投与前	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
1 時間後	117.5 ± 8.3	71.9 ± 7.3 ^{***}	105.9 ± 24.3	57.3 ± 5.7 ^{***}
3 時間後	110.2 ± 10.5	62.6 ± 7.3 ^{**}	79.6 ± 9.7	37.9 ± 2.6 ^{***, ††, ††}
5 時間後	90.6 ± 11.4	65.1 ± 7.2	70.3 ± 11.9	42.8 ± 4.1 ^{***, †}

^{**}P<0.01, ^{***}P<0.001 (コントロール群との比較)

[†]P<0.05, ^{††}P<0.01 (化合物 (Ia) 投与群との比較)

^{††}P<0.01 (トルテロジン投与群との比較)

(n=9; Student's t-test または Aspin-Welch test)

第2表 脊髄損傷ラットの排尿前収縮頻度に対する化合物 (Ia) とトルテロジンの併用効果

	コントロール	化合物 (Ia) 0.01 mg/kg, p.o.	トルテロジン 3 mg/kg, p.o.	化合物 (Ia) + トルテロジン
投与前	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
1 時間後	109.9 ± 8.0	61.6 ± 9.8**	70.4 ± 11.6	48.4 ± 4.9***
3 時間後	90.3 ± 7.3	53.2 ± 4.9***	73.4 ± 8.2	39.8 ± 5.3***, ††
5 時間後	92.2 ± 11.0	56.0 ± 8.3*	75.5 ± 12.0	45.3 ± 4.5***, †

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ (コントロール群との比較)† $P < 0.05$, †† $P < 0.01$ (トルテロジン投与群との比較)

(n=9; Student's t-test または Aspin-Welch test)

化合物 (Ia) およびトルテロジンは、排尿前収縮（排尿前収縮の大きさおよび排尿前収縮頻度）を抑制した。また、化合物 (Ia) とトルテロジンの併用投与によりさらなる排尿前収縮（縮排尿前収縮の大きさおよび排尿前収縮頻度）の抑制作用が認められた。

すなわち、化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩と抗コリン剤の併用は、過活動膀胱の治療に有用であると考えられる。

上述したように、本発明に使用される医薬組成物または過活動膀胱治療剤は、化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩と抗コリン剤それぞれの有効成分を含有するように製剤化したものであれば、単剤としてでも複数の製剤の組み合わせとしてでも使用、投与または製造することができる。これらの医薬組成物または過活動膀胱治療剤は、錠剤、カプセル剤等の経口的投与に対して適する単位服用形態、または注射剤等の非経口的投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。また、複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する際には、同時にまたは時間を置いて別々に使用または投与することができる。

これら製剤は、それぞれ有効成分の他に製剤学的に許容される希釈剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、水、生理食塩水、植物油可溶化剤、等張化剤、保存剤、抗酸化剤等を適宜用いて常法により作成することができる。

錠剤およびカプセル剤の調製にあたっては、例えば乳糖等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、脂肪酸エステル等の表面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を常法に従って

用いればよい。

注射剤の調製にあたっては、例えば蒸留水、塩溶液、グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合物からなる担体、可溶化剤、等張化剤、保存剤、抗酸化剤等を常法により用いればよい。

上記の目的で、化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩と抗コリン剤を複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する場合には、それぞれの用量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常一日当たり、化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩と抗コリン剤を、以下の用量で投与するのが好ましい。

化合物 (I) またはその薬理学的に許容される塩は、経口的にまたは注射剤等として非経口的に投与することができ、成人一人当たり、0.01~900mg/60kg/日、好ましくは0.1~200mg/60kg/日が適当である。抗コリン剤は、成人一人当たり、0.01~50mg/60kg/日、好ましくは0.1~10mg/60kg/日が適当である。

以下に、実施例によって本発明の態様を説明するが、本発明の範囲はこれら実施例により限定されることはない。

発明を実施するための最良の形態

実施例 1 : 錠剤 (化合物 (Ia))

常法により、次の組成からなる錠剤を調製した。

化合物 (Ia) 250 g、マンニトール1598.5 g、澱粉グリコール酸ナトリウム100 g、軽質無水ケイ酸10 g、ステアリン酸マグネシウム40 gおよび黄色三二酸化鉄1.5 gを常法により混合した。この混合物を用い、径8 mmの杵を有する打錠機

(菊水社製Purepress Correct-12型) で打錠を行って、錠剤 (1錠あたり活性成分25 mgを含有する) を得た。

処方	化合物 (Ia)	25	mg
	マンニトール	159.85	mg
	澱粉グリコール酸ナトリウム	10	mg
	軽質無水ケイ酸	1	mg
	ステアリン酸マグネシウム	4	mg
	黄色三二酸化鉄	0.15	mg
		200	mg

実施例 2 : カプセル剤 (化合物 (Ia))

常法により、次の組成からなるカプセル剤を調製した。

化合物 (Ia) 500 g、乳糖300 g、軽質無水ケイ酸100 gおよびラウリル硫酸ナトリウム100 gを常法により混合した。この混合物をカプセル充填機 (Zanasi社製、LZ-64型) により、ハードカプセル1号 (1カプセルあたり100 mg容量) に充填し、カプセル剤 (1カプセルあたり活性成分50 mgを含有する) を得た。

処方	化合物 (Ia)	50	mg
	乳糖	30	mg
	軽質無水ケイ酸	10	mg
	ラウリル硫酸ナトリウム	10	mg
		100	mg

実施例 3 : 注射剤 (化合物 (Ia))

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。

化合物 (Ia) 1gおよびD-マンニトール5gを注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸水溶液および水酸化ナトリウム水溶液を添加してpHを6に調整した後、注射用蒸留水で全量を1000mlとする。得られた混合液をガラスバイアルに2mlずつ無菌的に充填して、注射剤 (1バイアルあたり活性成分2mgを含有する) を得る。

処方	化合物 (Ia)	2	mg
	D-マンニトール	10	mg
	塩酸水溶液	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		2.00	ml

実施例 4 : 錠剤 (酒石酸トルテロジン)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

酒石酸トルテロジン4g、乳糖300gおよび馬鈴薯澱粉68gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液200gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム8.0gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機 (菊水社製RT-15型) で打錠を行って、錠剤 (1錠あたり活性成分2mgを含有する) を得る。

処方	酒石酸トルテロジン	2	mg
	乳糖	150	mg
	馬鈴薯澱粉	34	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	10	mg
	ステアリン酸マグネシウム	4	mg
		200	mg

実施例5：錠剤（化合物（Ia）と酒石酸トルテロジンの単剤）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

化合物（Ia）40g、酒石酸トルテロジン4g、乳糖286gおよび馬鈴薯澱粉56gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。

これにステアリン酸マグネシウム2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり化合物（Ia）20mgおよび酒石酸トルテロジン2mgを含有する）を得る。

処方	化合物（Ia）	20	mg
	酒石酸トルテロジン	2	mg
	乳糖	143	mg
	馬鈴薯澱粉	28	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	1	mg
		200	mg

実施例6：錠剤（塩酸オキシブチニン）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

塩酸オキシブチニン4g、乳糖300gおよび馬鈴薯澱粉68gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液200gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム8gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり活性成分2mgを含有する）を得る。

処方	塩酸オキシブチニン	2	mg
	乳糖	150	mg
	馬鈴薯澱粉	34	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	10	mg
	ステアリン酸マグネシウム	4	mg
		200	mg

実施例7：錠剤（化合物（Ia）と塩酸オキシブチニンの単剤）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

化合物（Ia）40g、塩酸オキシブチニン4g、乳糖286gおよび馬鈴薯澱粉56gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。

これにステアリン酸マグネシウム2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり化合物（Ia）20.0mgおよび塩酸オキシブチニン2mgを含有する）を得る。

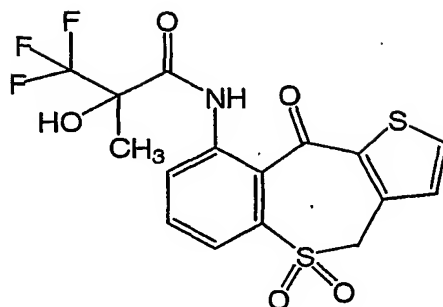
処方	化合物（Ia）	20	mg
	塩酸オキシブチニン	2	mg
	乳糖	143	mg
	馬鈴薯澱粉	28	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	1	mg
		200	mg

産業上の利用可能性

本発明により、3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドまたはその薬理学的に許容される塩と抗コリン剤とを含有する医薬組成物等が提供される。

請求の範囲

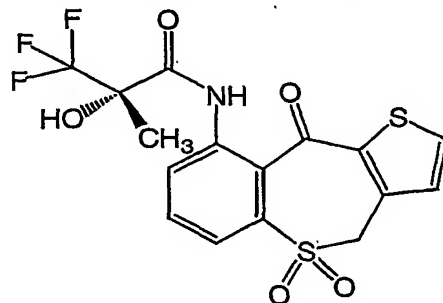
1. (a) 式 (I)



(I)

で表される3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドまたはその薬理学的に許容される塩と (b) 抗コリン剤とを含有する医薬組成物。

2. 3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドが式 (Ia)

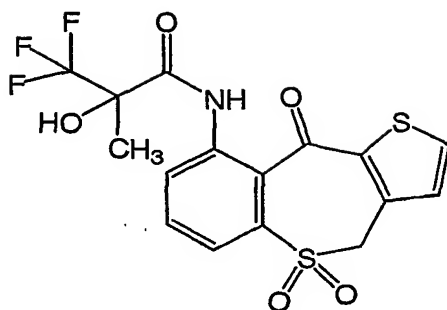


(Ia)

で表される(S)-(+)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドである請求の範囲第1項記載の医薬組成物。

3. 抗コリン剤がオキシブチニン、プロピベリン、トルテロジン、ダリフェナシン、デミベリン、塩化トロスピウム、チオトロピウム、オキシトロピウム、イプラトロピウム、フルトロピウム、アトロピン、スコポラミン、ソリフェナシンおよびKRP-197ならびにこれらの薬理学的に許容される塩から選択されるいずれか1つ以上である請求の範囲第1項または第2項記載の医薬組成物。

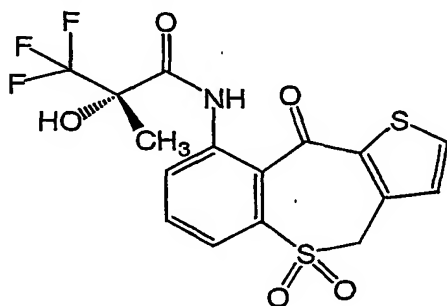
4. (a) 式 (I)



(I)

で表される3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドまたはその薬理学的に許容される塩と (b) 抗コリン剤を有効成分とする、同時にまたは時間を置いて別々に投与するための過活動膀胱治療剤。

5. 3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドが式 (Ia)

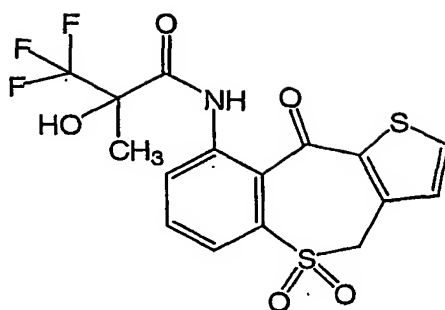


(Ia)

で表される(S)-(+)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドである請求の範囲第4項記載の過活動膀胱治療剤。

6. 抗コリン剤がオキシブチニン、プロピペリン、トルテロジン、ダリフェナシン、テミペリン、塩化トロスピウム、チオトロピウム、オキシトロピウム、イプラトロピウム、フルトロピウム、アトロピン、スコポラミン、ソリフェナシンおよびKRP-197ならびにこれらの薬理学的に許容される塩から選択されるいずれか1つ以上である請求の範囲第4項または第5項記載の過活動膀胱治療剤。

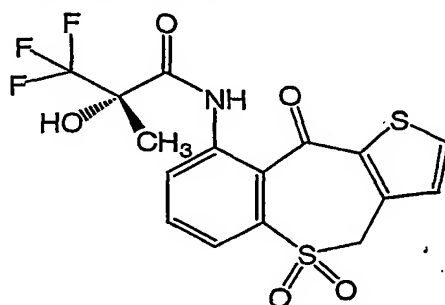
7. (a) 式 (I)



(I)

で表される3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドまたはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と (b) 抗コリン剤を含有する第2成分を有することを特徴とするキット。

8. 3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドが式 (Ia)

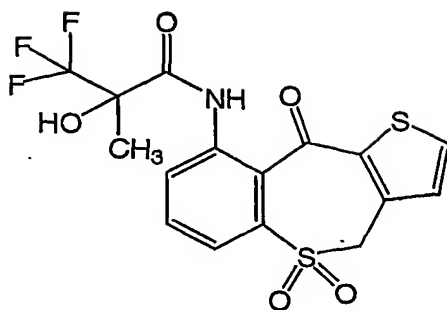


(Ia)

で表される(S)-(+)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドである請求の範囲第7項記載のキット。

9. 抗コリン剤がオキシブチニン、プロピペリン、トルテロジン、ダリフェナシン、テミベリン、塩化トロスピウム、チオトロピウム、オキシトロピウム、イプラトロピウム、フルトロピウム、アトロピン、スコポラミン、ソリフェナシンおよびKRP-197ならびにこれらの薬理学的に許容される塩から選択されるいずれか1つ以上である請求の範囲第7項または第8項記載のキット。

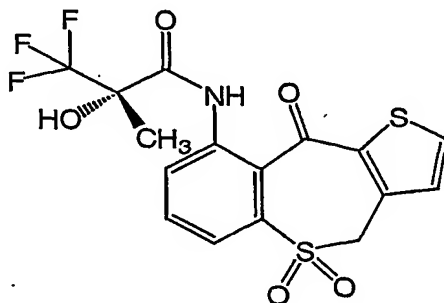
10. (a) 式 (I)



(I)

で表される3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドまたはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と (b) 抗コリン剤を含有する第2成分を有することを特徴とする過活動膀胱の治療用キット。

11. 3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドが式 (Ia)

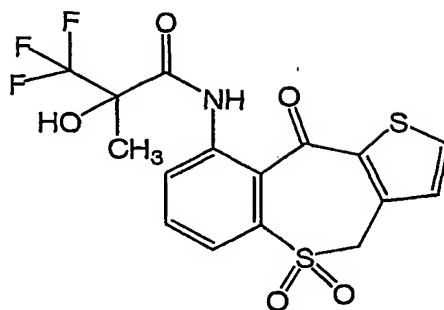


(Ia)

で表される(S)-(+)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドである請求の範囲第10項記載の過活動膀胱の治療用キット。

12. 抗コリン剤がオキシブチニン、プロピベリン、トルテロジン、ダリフェナシン、テミベリン、塩化トロスピウム、チオトロピウム、オキシトロピウム、イプラトロピウム、フルトロピウム、アトロピン、スコポラミン、ソリフェナシンおよびKRP-197ならびにこれらの薬理学的に許容される塩から選択されるいずれか1つ以上である請求の範囲第10項または第11項記載の過活動膀胱の治療用キット。

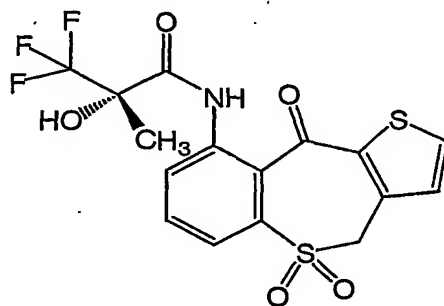
13. 抗コリン剤と同時にまたは時間を置いて別々に併用するための式 (I)



(I)

で表される3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドまたはその薬理学的に許容される塩。

14. 3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドが式 (Ia)

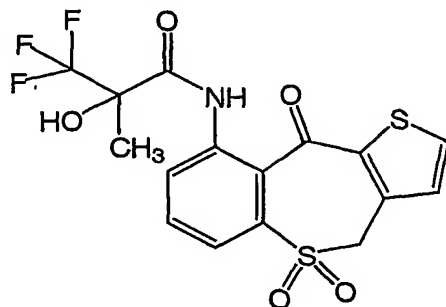


(Ia)

で表される(S)-(+)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドである請求の範囲第13項記載の3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドまたはその薬理学的に許容される塩。

15. 抗コリン剤がオキシブチニン、プロピベリン、トルテロジン、ダリフェナシン、テミベリン、塩化トロスピウム、チオトロピウム、オキシトロピウム、イプラトロピウム、フルトロピウム、アトロピン、スコポラミン、ソリフェナシンおよびKRP-197ならびにこれらの薬理学的に許容される塩から選択されるいずれが1つ以上である請求の範囲第13項または第14項記載の3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドまたはその薬理学的に許容される塩。

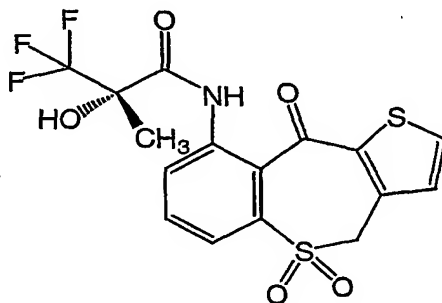
16. 抗コリン剤と同時にまたは時間を置いて別々に併用するための式 (I)



(I)

で表される3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

17. 3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドが式 (Ia)

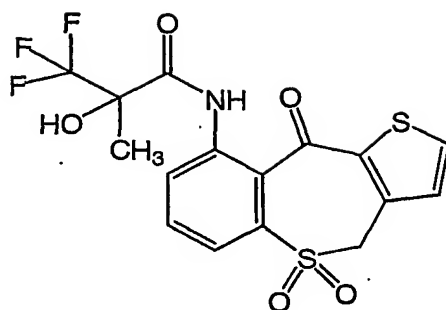


(Ia)

で表される(S)-(+)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドである請求の範囲第16項記載の医薬組成物。

18. 抗コリン剤がオキシブチニン、プロピペリン、トルテロジン、ダリフェナシン、デミペリン、塩化トロスピウム、チオトロピウム、オキシトロピウム、イプラトロピウム、フルトロピウム、アトロピン、スコポラミン、ソリフェナシンおよびKRP-197ならびにこれらの薬理学的に許容される塩から選択されるいずれか1つ以上である請求の範囲第16項または第17項記載の医薬組成物。

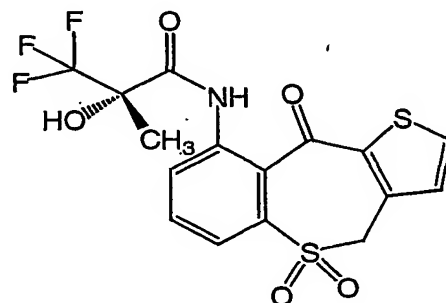
19. (a) 式 (I)



(I)

で表される3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドまたはその薬理学的に許容される塩および (b) 抗コリン剤を同時にまたは時間を置いて別々に投与することを特徴とする過活動膀胱の治療方法。

20. 3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドが式 (Ia)



(Ia)

で表される(S)-(+)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドである請求の範囲第19項記載の過活動膀胱の治療方法。

21. 抗コリン剤がオキシブチニン、プロピベリン、トルテロジン、ダリフェナシン、デミベリン、塩化トロスピウム、チオトロピウム、オキシトロピウム、イプラトロピウム、フルトロピウム、アトロピン、スコポラミン、ソリフェナシンおよびKRP-197ならびにこれらの薬理学的に許容される塩から選択されるいずれか1つ以上である請求の範囲第19項または第20項記載の過活動膀胱の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010521

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/137, 31/216, 31/38, A61P13/10, C07D495/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/137, 31/216, 31/38, A61P13/10, C07D495/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), CAS (STN), MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/078712 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 10 October, 2002 (10.10.02), & EP 1380299 A1	1-18
Y	WO 02/62389 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 August, 2002 (15.08.02), & EP 136459 A1 & US 2004-67908 A1	1-18
A	N. YOSHIMURA et al., "Different types of Na ⁺ and A-type K ⁺ currents in dorsal root ganglion neurones innervating the rat urinary bladder", Journal of Physiology, Vol.494, 1996, pages 1 to 16	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 October, 2004 (18.10.04)Date of mailing of the international search report
09 November, 2004 (09.11.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010521

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 19-21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 19 to 21 involve methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/137, 31/216, 31/38, A61P13/10, C07D495/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/137, 31/216, 31/38, A61P13/10, C07D495/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI (DIALOG)、BIOSIS (DIALOG)、CAS (STN)、MEDLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 02/078712 A1 (協和醗酵工業株式会社) 2002. 10. 10 & EP 1380299 A1	1-18
Y	WO 02/62389 A1 (小野薬品工業株式会社) 2002. 08. 15 & EP 136459 A1 US 2004-67908 A1	1-18
A	N.Yoshimura et al., "Different types of Na ⁺ and A-type K ⁺ currents in dorsal root ganglion neurones innervating the rat urinary bladder" Journal of Physiology, vol.494, 1996,	1-18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18. 10. 2004

国際調査報告の発送日

09.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

加藤 浩

4 C

9050

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	p. 1-16	

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 19-21 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲19-21は、人の身体の治療による処置を含んでおり、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.